

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

A 61 k, 27/00

C 07 d, 49/02

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.:

30 h, 2/36

12 p, 8/01

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 2022 712

Aktenzeichen: P 20 22 712.7

Anmeldetag: 9. Mai 1970

Offenlegungstag: 25. November 1971

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung:

Antiphlogistische Mittel:

1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-alkyl-(und aryl)-4-thiocyanato-pyrazolidine
und deren Wasseradditionsverbindungen

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder:

Chem.-pharm. Dr. Thiemann GmbH Fabrik, 4628 Lünen

Vertreter gem. § 16 PatG: —

72

Als Erfinder benannt:

Eiden, Fritz, Dr.; Gauglitz, Gerhard, Dr.; 1000 Berlin

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

Vgl. Ber. - L. 28/73

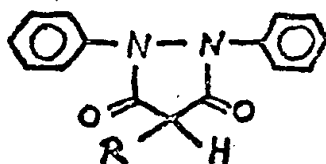
DT 2022 712

22. 4. 70

Dr. Thiemann GmbH
Chem.-pharm. Fabrik
4628 Lünen/Westf.

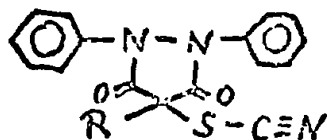
Antiphlogistische Mittel: 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-alkyl-und aryl-4-thiocyanato-pyrazolidine und deren Wasseradditionsverbindungen

Das bekannteste antiphlogistische Mittel ist das Phenylbutazon, nämlich das 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin der Strukturformel



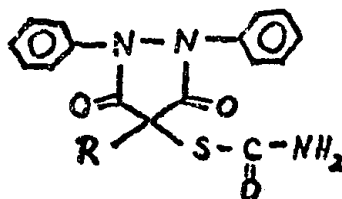
Phenylbutazon kann bekanntlich gewisse Nebenwirkungen verursachen. Ferner wird seine Wirksamkeit häufig als nicht ausreichend empfunden, konnte jedoch bisher durch Modifikationen kaum gesteigert werden. Daher wurde nach Verbindungen gesucht, die bei möglichst besserer oder mindestens gleicher Wirksamkeit weniger Nebenwirkungen aufweisen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass die 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-alkyl-und aryl-4-thiocyanato-pyrazolidine der Strukturformel



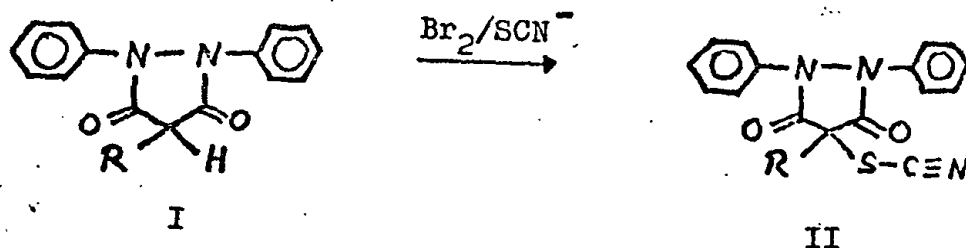
- 2 -

worin R = H; CH₃; C₂H₅; 1-C₃H₇; n-C₄H₉ ^{oder Phenyl} bedeuten, und deren Wasseradditionsverbindungen, die entsprechenden Thiolurethane der Strukturformel



bei gleicher Dosis eine beachtlich stärkere antiphlogistische Wirkung zeigen als das Phenylbutazon. Zur Anwendung gelangen die als antiphlogistisch wirkend gefundenen Mittel in Form von 2 - 5 %iger pharmazeutischer Zubereitungen (Lösungen, Suspensionen, Tabletten, Dragees, Suppositorien usw.)

Die Herstellung der Thiocyan-Verbindungen erfolgt erfindungsgemäss durch Umsetzen entsprechender Diphenylpyrazolidine mit Ammoniumthiocyanat und Brom in Eisessig:



- 3 -

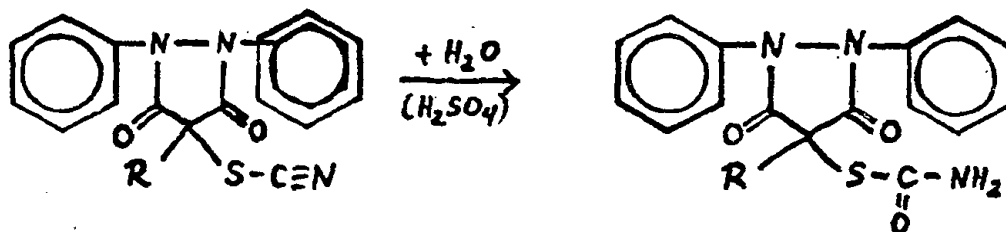
109848/1852

Dabei werden Ausbeuten von 90 % d.Th. und darüber erzielt.

Der Strukturbeweis lässt sich für die Verbindungen des Typs II in eindeutiger Weise mit Hilfe der IR-Spektren führen (charakteristische Bande bei 2150/cm).

Von V.G. Pesin und Mitarbeiter, J. allg. Chem. (russ.) 28, 7816 (1958) ist die Darstellung von 4-Thiocyanato-4-n-butyl-1,2-diphenyl-3,5-dioxopyrazolidin in Methanol beschrieben worden; für die erhaltene Substanz wurde ein Schmelzpunkt von 105 - 106° angegeben. Der wirkliche Schmelzpunkt der Substanz liegt jedoch bei 79 - 80°, so dass angenommen werden muss, dass von den russischen Forschern die Ausgangssubstanz, also das 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin isoliert worden ist.

Die Überführung in die Thiolurethane erfolgt durch Behandlung mit starken Säuren, z. B. 90 %iger Schwefelsäure:



Prüfung der antiphlogistischen Wirksamkeit

Die Prüfsubstanz wurde in Dosierungen von 100 und 500 mg/kg in einer 2 %igen bzw. 5 %igen Suspension in Propylglykol den Tieren mit einer Magensonde per os appliziert. 30 min nach dieser Eingabe wurde die lokale Entzündung durch Injektion von 0,1 ml Dextranlösung in eine Hinterpfote der Versuchstiere (Ratten) erzeugt.

Weitere 30 min und 2 Stunden nach dieser Injektion wurde --die Pfortenschwellung elektronisch nach der Methode KEMPER und AMELIN sowie mit Hilfe einer Überlauf-Volumenmessung durch Eintauchen der Pforten in Wasser gemessen.

Die Zahlenangaben der folgenden Tabelle bedeuten die Differenz mA (Methode KEMPER und AMELIN) bzw. die Differenz in ml (Volumenmessung). Die Tabelle enthält jeweils den arithmetischen Mittelwert (\bar{x}), die einfache Streuung (s) und den Mittelwertfehler ($s_{\bar{x}}$). Sie enthält gleichfalls die oberen Grenzen der Irrtumswahrscheinlichkeiten (p).

109848/1852

Methode KEMPER & AMELIN

Methode Volumenmessung

30 min

2 h

30 min

2 h

Kontrolle

\bar{x} : 44 34
 s : 3,2 14
 s_x^- : 1,2 5,6

1,5 1,3
 0,5 0,2
 0,2 0,2

4-Thiocyanato-
 4-n-butyl-1,2-
 diphenyl-3,5-
 dioxopyrazolidin

100 mg/kg per os

32 20
 13,2 11
 5,3 4,5
 p 0,05 -

1,0 0,9
 0,5 0,25
 0,2 0,1
 - -

Fortsetzung der Tabelle

500 mg/kg per os

23	19	0,5	0,5
4,8	6,9	0,3	0,3
2,1	2,8	0,13	0,13
p 0,0001	0,05	-	-

Phenylbutazon

100 mg/kg per os

40	30	0,8	0,9
24	7,5	0,26	0,3
9,7	3,1	0,1	0,1
p -	-	-	-

500 mg/kg per os

21	20	0,5	0,5
9,8	14	0,24	0,17
4	5,7	0,1	0,07
p 0,001	-	-	-

Beispiel 1: Herstellung von 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-methyl-4-thiocyanato-pyrazolidin.

4,84 g 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-methyl-pyrazolidin wurden mit 3,8 g Ammoniumthiocyanat in 30 ml Eisessig gelöst. Unter Rühren und Kühlen der Reaktionsmischung wurden 6,4 g Brom, in Eisessig gelöst, innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Nach weiteren 5 Minuten wurde das Gemisch in 200 ml Wasser gegossen, der entstandene Niederschlag abgesagt und aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 82 % d.Th.; farblose Kristalle mit einem Fp von 120°C.

Analyse:

	C	H	N	S
Gefunden:	62,77	4,63	13,14	9,67
Berechnet:	63,14	4,05	13,00	9,92

Beispiel 2: Herstellung von 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-äthyl-4-thiocyanato-pyrazolidin.

12 g 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-äthyl-pyrazolidin wurden mit Ammoniumthiocyanat gemäss Beispiel 1 umgesetzt und der Niederschlag aus verdünntem Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 85 % d.Th.; farblose Kristalle mit einem Fp von 85°C

Analyse:

	C	H	N	S
Gefunden:	64,19	4,50	12,40	9,55
Berechnet:	64,08	4,48	12,46	9,50

Beispiel 3: Herstellung von 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-n-butyl-4-thiocyanato-pyrazolidin.

5,40 g 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin wurden mit Ammoniumthiocyanat gemäss Beispiel 1 umgesetzt und der Niederschlag aus verdünntem Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 93 % d.Th.; farblose Kristalle mit einem Fp von 79°C.

Analyse:

	C	H	N	S
Gefunden:	65,95	5,34	11,34	8,80
Berechnet:	65,73	5,24	11,50	8,77

Beispiel 4: Herstellung von 1,3-Diphenyl-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidino-4-thiocarbamidsäure-S-ester (Thiolurethan)

1,0 g der gemäss Beispiel 3 hergestellten Verbindung werden langsam zu 10 ml eiskalter 90 %iger Schwefelsäure gegeben. Die Lösung wird 12 Stunden im Eisschrank aufbewahrt und dann auf Eis gegossen. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 40 % d.Th.; farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 160°C (Zersetzung).

Analyse:

	C	H	N	S
Gefunden:	62,24	6,14	10,94	8,05
Berechnet:	62,64	5,52	10,96	8,05

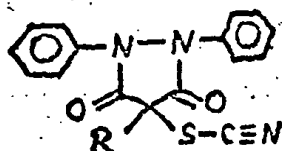
109848/1852

Az P 20 22 712.7

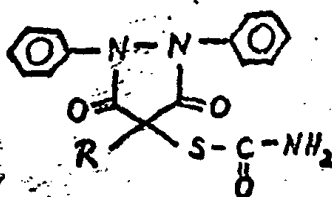
*für die ursprünglichen
Ansprüche 1-3, Schl
23.7.70*

Patentansprüche:

1. Antiphlogistische Mittel bestehend im wesentlichen aus
1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-alkyl-(und aryl)-4-thiocyanato-
pyrazolidinen der Strukturformel



oder deren Thiolurethane der Strukturformel



R in beiden Fällen = H; CH₃; C₂H₅; 1-CH₃H₇; n-C₄H₉; C₆H₅

2. Antiphlogistische Mittel gemäss Anspruch 1, bestehend aus 2 - 5 %iger pharmazeutischer Zubereitung in Form von Lösungen, Suspensionen, Tabletten, Dragees, Suppositorien usw.

3. Herstellung der Mittel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-alkyl-(und aryl)-pyrazolidin, worin die Alkyl- und Arylgruppe aus H; CH₃; 1-C₃H₇; n-C₄H₉ und C₆H₅ bestehen kann, mit Ammoniumthiocyanat und Brom in Eisessig umgesetzt, ggf. das gebildete Pyrazolidin durch Hydratisierung in das entsprechende Thiolurethan übergeführt wird und die erhaltenen Verbindungen durch Überführung in Lösungen, Suspensionen, Tabletten, Dragees, Suppositorien usw. zu antiphlogistischen Mitteln verarbeitet werden.

